

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Сорафекон 200 mg филмирани таблетки
Sorafecon 200 mg film-coated tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20210305
Разрешение №	BG/МК/МР-60323
Одобрение №	21-09-2022

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Активно вещество: сорафениб (*sorafenib*).

Всяка филмирана таблетка съдържа 200 mg сорафениб (*sorafenib*), като тозилат (*as tosilate*).

Помощно вещество с известно действие: натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Червени и кръгли, двойноизпъкнали, филмирани таблетки с диаметър 11,1 mm, с гравирани „S“ от едната страна и гладки от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Хепатоцелуларен карцином

Сорафекон е показан за лечение на хепатоцелуларен карцином (вж. точка 5.1).

Бъбречно-клетъчен карцином

Сорафекон е показан за лечение на пациенти с напреднал бъбречно-клетъчен карцином, които преди това са лекувани неуспешно с алфа-интерферон или интерлевкин-2 или са неподходящи за тази терапия

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението със Сорафекон трябва да се контролира от лекар, с опит с противораковата терапия.

Дозировка

Препоръчаната доза сорафениб при възрастни е 400 mg (две таблетки от 200 mg) два пъти дневно (еквивалентно на обща дневна доза от 800 mg).

Лечението трябва да продължи до получаване на клиничен ефект или докато се появи неприемлива токсичност.

Корекция на дозата

Лечението на подозираните нежелани реакции може да наложи временно прекъсване или намаляване на дозата при лечението със сорафениб.

Когато е необходимо редуциране на дозата по време на лечение на хепатоцелуларен карцином (HCC) и напреднал бъбречно-клетъчен карцином (RCC), дозата трябва да се коригира.



Сорафекон трябва да бъде редуцирана на две таблетки от 200 mg сорафениб един път дневно (вж. точка 4.4).

Ако е необходимо допълнително намаляване, дозата Сорафекон може да се намали до 400 mg сорафениб дневно на няколко приема (две таблетки от 200 mg с интервал от дванадесет часа между приемите) и ако е необходимо по-нататъшно намаляване до една таблетка от 200 mg веднъж дневно. След подобрене на нехематологичните нежелани реакции, дозата на Сорафекон може да бъде увеличена.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Сорафекон при деца и юноши на възраст до 18 години все още не са установени. Липсват данни.

Пациенти в старческа възраст

Не е необходима корекция на дозата при лица в старческа възраст (пациенти по-възрастни от 65-години).

Бъбречно увреждане

Не е необходима корекция на дозата при пациенти с леко, умерено или тежко бъбречно увреждане. Няма данни при пациенти на диализа (вж. точка 5.2).

Проследяването на баланса на течностите и електролитите при пациенти с риск за нарушена бъбречна функция е препоръчително.

Чернодробно увреждане

Не е необходима корекция на дозата при пациенти с Child-Pugh A или B (леко и умерено) чернодробно увреждане. Няма данни при пациенти с Child-Pugh C (тежко) чернодробно увреждане (вж. точки 4.4 и 5.2).

Начин на приложение

За перорално приложение.

Препоръчва се сорафениб да се прилага на гладно или с храна с ниско или умерено съдържание на мазнини. Ако пациентът възнамерява да приема храна, богата на мазнини, таблетките сорафениб трябва да се вземат най-малко 1 час преди или 2 часа след хранене. Таблетките трябва да се приемат с чаша вода.

4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.



4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Дерматологична токсичност

Кожна реакция ръка-крак (палмарно-плантарна еритродизестезия) и обрив представляват най-честите нежелани лекарствени реакции със сорафениб. Обривът и кожната реакция ръка-крак са обикновено степен I и II СТС (Common Toxicity Criteria – общи критерии за токсичност), и обикновено се появяват през първите 6 седмици на лечение със сорафениб. Лечението на дерматологичната токсичност може да включва локално лечение за симптоматично облекчаване, временно прекъсване и/или промяна на дозата сорафениб, или прекъсване на лечението със сорафениб при тежки и персистиращи случаи (вж. точка 4.8).

Хипертония

Повишена честота на артериална хипертония е наблюдавана при пациентите, лекувани със сорафениб. Хипертонията обикновено е била лека до умерена, появила се рано по време на курса на лечение и е била повлияна от стандартната антихипертензивна терапия. Кръвното налягане трябва да се мониторира редовно и ако е необходимо да се лекува, в съответствие със стандартната клинична практика. В случаи на тежка и персистираща хипертония или хипертонични кризи, независимо от започналото антихипертензивно лечение, трябва да се има предвид окончателно прекъсване на лечението със сорафениб (вж. точка 4.8).

Аневризми и артериални дисекции

Използването на инхибитори на пътя на VEGF при пациенти със или без хипертония може да подпомогне образуването на аневризми и/или артериални дисекции. Преди започването на лечение със Сорафекон трябва внимателно да се прецени този риск при пациенти с рискови фактори като хипертония или анамнеза за аневризма.

Хипогликемия

По време на лечението със сорафениб се съобщава за понижаване на кръвната захар, в някои случаи с клинична симптоматика и изискващо хоспитализация поради загуба на съзнание. В случай на симптоматична хипогликемия, сорафениб трябва временно да бъде прекъснат. Нивата на кръвната захар при пациенти с диабет трябва редовно да се проверяват, за да се прецени дали дозата на антидиабетния лекарствен продукт трябва да бъде коригирана.

Кръвоизлив

Повишен риск от кръвоизлив може да се появи след приложение на сорафениб. Ако някой кръвоизлив налага медицинска интервенция, се препоръчва прекъсване на лечението със сорафениб (вж. точка 4.8).

Сърдечна исхемия и/или инфаркт

В рандомизирано, плацебо-контролирано, двойно-сляпо проучване (проучване 1, вж. точка 5.1) честотата на спешно лечение на сърдечна исхемия/инфаркти е по-висока в групата на сорафениб (4,9 %) в сравнение с плацебо групата (0,4 %). При проучване 3 (вж. точка 5.1), честотата на изискващите спешно лечение случаи на сърдечна исхемия/инфаркт е била 2,7 % при пациенти на сорафениб, в сравнение с плацебо групата. Пациентите с нестабилна коронарна артериална болест или пренесен миокарден инфаркт са изключени от тези проучвания. Временно или постоянно



прекъсване на лечението със сорафениб трябва да се има предвид при пациенти, които развиват сърдечна исхемия и/или инфаркт (вж. точка 4.8).

Удължаване на QT интервала

Сорафениб доказано удължава QT/QTc интервала (вж. точка 5.1), което може да доведе до повишен риск от вентрикуларни аритмии. Употребата на сорафениб трябва да се извършва с повишено внимание при пациенти, които имат или могат да развият удължен QTc интервал, като например пациенти с вроден синдром на удължен QT интервал, пациенти, лекувани с висока кумулативна доза антрациклини, пациенти, приемащи определени антиаритмични лекарства или други лекарствени продукти, които водят до удължаване на QT интервала, и такива с електролитни нарушения, като хипокалиемия, хипокалциемия или хипомагнезиемия. По време на употребата на сорафениб при такива пациенти трябва да се обмисли периодичен мониторинг с електрокардиограми и електролити (магnezий, калий, калций).

Стомашно-чревна перфорация

Стомашно-чревната перфорация е нечесто събитие, за което се съобщава при по-малко от 1% от пациентите, приемащи сорафениб. В някои случаи това не се свързва с наличния интраабдоминален тумор. Терапията със сорафениб трябва да се преустанови (вж. точка 4.8).

Чернодробно увреждане

Няма данни за пациенти с Child-Pugh C чернодробно увреждане (тежко). Тъй като сорафениб се елиминира предимно чрез черния дроб, експозицията може да бъде повишена при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точки 4.2 и 5.2).

Едновременно приложение на варфарин

Редки случаи на кръвотечения или повишаване на INR (International Normalized Ratio) са съобщени при някои пациенти, които са приемали варфарин, докато са на лечение със сорафениб.

Пациентите, които приемат едновременно варфарин или фенпрокумон трябва да се мониторира редовно за промени в протромбиновото време, INR или за клинично изявиени кръвоизливи (вж. точка 4.5 и 4.8).

Усложнения при зарастване на рани

Не са проведени специални проучвания за ефекта на сорафениб върху зарастването на рани. Препоръчва се временно прекъсване на лечението със сорафениб, като предпазна мярка при пациенти, претърпели големи хирургични операции. Има ограничен клиничен опит по отношение на възстановяване на лечението след големи хирургични интервенции. Следователно, решението да се поднови лечението със сорафениб след голяма хирургична интервенция трябва да се основава на клиничната преценка за адекватното заздравяване на раната.

Пациенти в старческа възраст

Докладвани са случаи на бъбречна недостатъчност. Трябва да се мониторира на бъбречната функция.



Взаимодействие лекарство-лекарство

Внимание е необходимо, когато се прилага сорафениб със съединения, които се метаболизират/елиминират предимно чрез UGT1A1 (напр. иринотекан) или UGT1A9 (вж. точка 4.5).

Препоръчва се внимание при едновременното приложение с доцетаксел (вж. точка 4.5).

Едновременното прилагане на неомидин или други антибиотици, които могат да предизвикат значителни екологични смущения в стомашно-чревната микрофлора, могат да доведат до намаляване на бионаличността на сорафениб (вж. точка 4.5). Трябва да се има предвид рискът от намалени плазмени концентрации на сорафениб преди започването на курс на лечение с антибиотици.

Съобщава се за по-висока смъртност при пациенти с плоскоклетъчен карцином на белия дроб, лекувани със сорафениб в комбинация с химиотерапии на основата на платина. В две рандомизирани изпитвания, изследващи пациенти с недребноклетъчен карцином на белия дроб в подгрупата на пациенти с плоскоклетъчен карцином, лекувани със сорафениб като допълнение към паклитаксел/карбоплатин, коефициентът на риск за общата преживяемост е оценен на 1,81 (95% CI 1,19; 2,74), а като допълнение към гемцитабин/дизплатин – 1,22 (95% CI 0,82; 1,80). Няма изразена причина за смъртността, но са наблюдавани по-висока честота на белодробна недостатъчност, хеморагии и инфекциозни нежелани реакции при пациенти, лекувани със сорафениб като допълнение на химиотерапии на основата на платина.

Специфични предупреждения в зависимост от заболяването.

Бъбречно-клетъчен карцином

Пациенти от прогностичната група с висок риск по MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) не са били включени в клинично проучване фаза III при бъбречно-клетъчен карцином (вж. проучване I в точка 5.1), и при тези пациенти не е оценявано съотношението полза-риск.

Информация за помощните вещества

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Индуктори на метаболитни ензими

Приложението на рифампицин за 5 дни преди приложението на еднократна доза сорафениб води средно до 37 % редукция на AUC на сорафениб. Само индуктори на CYP3A4 активност и/или глюкурониране (напр. жълт кантарион, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал и дексаметазон) могат също да повишат метаболизма на сорафениб и по този начин да понижат концентрациите му.

Инхибитори CYP3A4

Кетоконазол, силен инхибитор на CYP3A4, приложен един път дневно, предизвиква увеличение на AUC на сорафениб на 7 дни на здрави доброволци не променя AUC на единична доза 50 mg сорафениб



Тези данни показват, че клиничните фармакокинетични взаимодействия на сорафениб с CYP3A4 инхибитори са малко вероятни.

Субстрати на CYP2B6, CYP2C8 и CYP2C9

Сорафениб инхибира *in vitro* почти еднакво CYP2B6, CYP2C8 и CYP2C9. Въпреки това, в клинични фармакокинетични изпитвания едновременното приложение на сорафениб 400 mg два пъти дневно с циклофосфамид, субстрат на CYP2B6, или с паклитаксел, субстрат на CYP2C8, не води до клинично значимо инхибиране. Тези данни предполагат, че сорафениб в препоръчителната доза 400 mg два пъти дневно не може да бъде *in vivo* инхибитор на CYP2B6 и CYP2C8.

В допълнение, едновременното лечение със сорафениб и варфарин, субстрат на CYP2C9, не води до изменение в средното PT-INR (Prothrombin Time-International Normalised Ratio), в сравнение с плацебо. Следователно може да се очаква, рискът за клинично значимо *in vivo* инхибиране на CYP2C9 от сорафениб да бъде нисък. Все пак при пациенти, приемащи варфарин или фенпрокумон, INR трябва да се проверява редовно (вж. точка 4.4).

Субстрати на CYP3A4, CYP2D6 и CYP2C19

Едновременно приложение на сорафениб и мидазолам, декстрометорфан или омепразол, които са субстрати на цитохроми CYP3A4, CYP2D6 и CYP2C19, съответно, не повлиява експозицията на тези продукти. Това показва, че сорафениб не е нито инхибитор, нито продукт, който повишава активността на тези цитохром P450 изоензими. Следователно, клиничното фармакокинетично взаимодействие на сорафениб със субстратите на тези ензими са малко вероятни.

Субстрати на UGT1A1 и UGT1A9

In vitro сорафениб инхибира глюкуронирането чрез UGT1A1 и UGT1A9. Клиничното значение на този факт не е известно (вж. по-долу и точка 4.4).

In vitro проучвания на CYP ензимна индукция

Активността на CYP1A2 и CYP3A4 не се променя след лечение на култивирани човешки хепатоцити със сорафениб, което показва, че е малко вероятно сорафениб да индуцира CYP1A2 и CYP3A4.

P-gp-субстрати

In vitro е доказано, че сорафениб инхибира транспортния протеин р-гликопротеин (P-gp). Повишените плазмени концентрации на субстрати на P-gp, като дигоксин не могат да се изключат при едновременно лечение със сорафениб.

Комбинация с други антинеопластични средства

В клинични проучвания сорафениб е прилаган с широка гама други антинеопластични средства с техните обичайни дозировки, включително гемцитабин, цисплатин, оксалиплатин, паклитаксел, карбоплатин, капецитабин, доксорубицин, иринотекан, доцетаксел и циклофосфамид. Сорафениб няма клинично значим ефект върху фармакокинетиката на гемцитабин, цисплатин, карбоплатин или циклофосфамид.



Паклитаксел/карбоплатин

Приложението на паклитаксел (225 mg/m²) и карбоплатин (AUC = 6) със сорафениб (≤ 400 mg два пъти дневно), приложени с 3-дневно прекъсване на приложението на сорафениб (два дни преди и един след приложение на паклитаксел/карбоплатин), не водят до значителен ефект върху фармакокинетиката на паклитаксел.

Едновременното приложение на паклитаксел (225 mg/m² веднъж на всеки 3 седмици) и карбоплатин (AUC = 6) със сорафениб (400 mg два пъти дневно, без прекъсване на приема) води до 47% увеличение на експозицията на сорафениб, 29% увеличение на експозицията на паклитаксел и 50% увеличение на експозицията на 6-ОН паклитаксел. Фармакокинетиката на карбоплатин не се повлиява.

Тези данни показват, че не е необходима корекция на дозата когато паклитаксел и карбоплатин се прилагат едновременно със сорафениб с 3-дневно прекъсване на приложението на сорафениб (два дни преди и един след приложение на паклитаксел/карбоплатин). Клиничното значение на увеличението на експозицията на сорафениб и паклитаксел, при едновременното приложение със сорафениб без прекъсване на приема, не е известно.

Капецитабин

Едновременното приложение на капецитабин (750-1050 mg/m² два пъти дневно, дни 1-14 на всеки 21 дни) и сорафениб (200 или 400 mg два пъти дневно, продължително непрекъснато приложение) не води до значителна промяна в експозицията на сорафениб, но води до 15 - 50% увеличение на експозицията на капецитабин и 0 - 52% увеличение на експозицията на 5-FU. Клиничното значение на тези малки до умерени увеличения на експозицията на капецитабин и 5-FU при едновременно приложение със сорафениб не е известно.

Доксорубицин/Иринотекан

Едновременното лечение със сорафениб води до 21 % увеличаване на AUC на доксорубицин. Когато се прилага с иринотекан, чийто активен метаболит SN-38 се метаболизира чрез UGT1A1 цикъл, има 67 - 120 % увеличаване на AUC на SN-38 и 26 - 42 % увеличаване на AUC на иринотекан. Клиничното значение на тези данни не е известно (вж. точка 4.4).

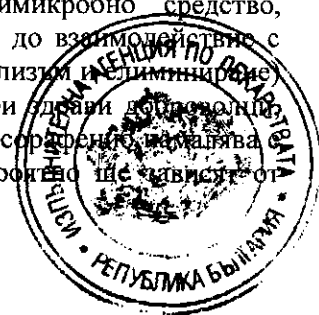
Доцетаксел

Доцетаксел (75 или 100 mg/m², приложен еднократно на всеки 21 дни), когато се прилага едновременно със сорафениб (200 mg два пъти дневно, приложен на ден 2 през 19 от 21-дневен цикъл с 3 дневно прекъсване на приложението, около приложението на доцетаксел), води до 36 - 80 % увеличаване на AUC на доцетаксел и 16 - 32 % повишаване на доцетаксел Стах. Препоръчва се внимание, когато сорафениб се прилага едновременно с доцетаксел (вж. точка 4.4).

Комбинация с други средства

Неомицин

Едновременното прилагане на неомицин, несистемно антимикробно средство, използвано за унищожаване на стомашно-чревната флора, води до взаимовлияние с ентерохепаталния кръговрат на сорафениб (вж. точка 5.2 Метаболизъм и елиминиране) и в резултат на това до намалена експозиция на сорафениб. При едновременно приложение, лекувани с 5-дневна схема на неомицин, средната експозиция на сорафениб намалява с 54%. Ефектите на други антибиотици не са проучвани, но вероятно ще зависят от



тяхната способност да взаимодействат с микроорганизмите с глюкуронидазна активност.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват данни от употребата на сорафениб при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност, включително малформации (вж. точка 5.3). При плъхове е доказано, че сорафениб и неговите метаболити преминават през плацентата и се очаква сорафениб да причини увреждащи ефекти върху плода. Сорафениб не трябва да се използва по време на бременност, освен ако не е абсолютно показан, след внимателно обсъждане на необходимостта за майката и риска за плода. Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението.

Кърмене

Не е известно дали сорафениб се екскретира в кърмата. При животни сорафениб и/или неговите метаболити се екскретират в млякото. Тъй като сорафениб може да увреди растежа и развитието на новороденото (вж. точка 5.3), жените не трябва да кърмят по време на лечението със сорафениб.

Фертилитет

Резултатите от проучвания при животни показват, че сорафениб може да увреди мъжкия и женския фертилитет (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Няма доказателство, че сорафениб повлиява способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-важните сериозни нежелани реакции са миокарден инфаркт/исхемия, стомашно-чревна перфорация, индуциран от лекарството хепатит, кръвоизлив и хипертония/хипертонични кризи.

Най-честите нежелани реакции, свързани с лекарството са диария, умора, алоpecia, инфекция, кожна реакция ръка-крак (съответства на синдром на палмаро-плантарна еритродизестезия по MedDRA) и обрив.

Нежеланите реакции, докладвани в много клинични изпитвания или по време на постмаркетинговата употреба, са представени по-долу в таблица 1, подредени по системно-органна класификация (MedDRA) и честота. Честотата се определя като: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.



Таблица 1: Всички нежелани лекарствени реакции, докладвани в много клинични изпитвания или по време на постмаркетинговата употреба

Системо-органични класове	Много чести	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота
Инфекции и инфестации	инфекция	фоликулит			
Нарушения на кръвта и лимфната система	лимфопения	левкопения неутропения анемия тромбоцитопения			
Нарушения на имунната система			реакции на свръхчувствителност (включващи кожни реакции и уртикария) анафилактична реакция	ангиоедем	
Нарушения на ендокринната система		хипотиреоидизъм	хипертиреоидизъм		
Нарушения на метаболизма и храненето	анорексия хипофосфатемия	хипокалциемия хипокалиемия хипонатриемия хипогликемия	дехидратация		
Психични нарушения		депресия			
Нарушения на нервната система		периферна сетивна невропатия дисгеузия	обратима задна левкоенцефалопатия*		енцефалопатия ^o
Нарушения на ухото и лабиринта		шум в ушите			
Сърдечни нарушения		застойна сърдечна недостатъчност* миокардна исхемия и инфаркт*		удължаване на QT	
Съдови нарушения	кръвоизлив (включително стомашно-чревен*, дихателен тракт* и мозъчен кръвоизлив*) хипертония	флаш	хипертонични кризи		аневризми и артериални дисекции



Рес- пираторни, гърдни и медиа- стинални нарушения		хрема дисфония	събития, подобни на интерстициална белодробна болест* (пневмонит, радиационен пневмонит, остър респираторен дистрес и др.)		
Стомашно- чревни нарушения	диария гадене повръщане запек	стоматит (включително сухота в устата и глосодиния в езика) диспепсия, дисфагия гастро- езофагеален рефлукс	панкреатит гастрит стомашно- чревни перфорации*		
Хепато- билиарни нарушения			повишаване на билирубина и жълтеница, холецистит, холангит	хепатит, индуциран от лекарствот о*	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	суха кожа обрив алопеция кожна реакция ръка-крак** еритема сърбеж	кератоакантома/ сквамозен клетъчен карцином на кожата ексфолиативен дерматит акне десквамация на кожата хиперкератоза	екзема еритема мултиформе	дерматит в резултат на радиацион на памет синдром на Stevens- Johnson левкоцито- кластичен васкулит токсична епидер- мална некролиза*	
Нарушения на мускулно- скелетната система, съединител- ната тъкан	артралгия	миалгия мускулни спазми		рабдо- миолиз а	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		бъбречна недостатъчност протеинурия		нефротиче н синдром	
Нарушения на възпроизводи телната система и гърдата		еректилна дисфункция	гинекомастия		



Системо-органични класове	Много чести	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	умора болка (включително уста, корем, кости, туморна болка и главоболие) повишена температура	астения грипоподобно заболяване възпаление на лигавици			
Изследвания	намаляване на телесното тегло повишена амилаза повишена липаза	преходно повишаване на трансаминазите	преходно повишаване на алкалната фосфатаза в кръвта патологичен INR патологично протромбиново време		

- * Нежеланите реакции могат да имат животозастрашаващ или фатален изход. Такива събития са или нечести, или по-редки от нечести.
- ** Кожната реакция ръка-крак съответства на синдрома на палмарно-плантарна еритроидизестезия в MedDRA.
- o Случаи са докладвани след разрешаването за употреба.

Допълнителна информация относно избрани нежелани лекарствени реакции

Застойна сърдечна недостатъчност

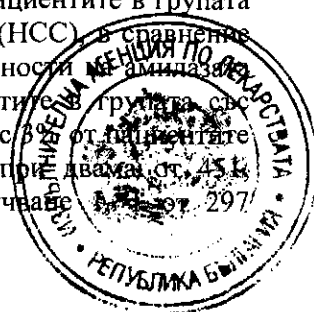
В клинични проучвания, спонсирани от фирмата, застойна сърдечна недостатъчност се съобщава като нежелано събитие при 1,9% от пациентите, лекувани със сорафениб (N=2 276). В проучване 11213 (RCC) нежелани събития, съответстващи на застойна сърдечна недостатъчност, са докладвани при 1,7% от пациентите, лекувани със сорафениб, и при 0,7% при получаващите плацебо. В проучване 100554 (HCC) при 0,99% от лекуваните със сорафениб и при 1,1% от получаващите плацебо са съобщени такива събития.

Допълнителна информация за специални популации

В клинични изпитвания, някои нежелани лекарствени реакции като кожна реакция ръка-крак, диария, алопеция, намаляване на телесното тегло, хипертония, хипокалциемия, и кератоакантом/плоскоклетъчен карцином на кожата са наблюдавани със значително по-голяма честота при пациенти с диференциран тироиден карцином в сравнение с пациентите от проучвания за бъбречно-клетъчен или хепатоцелуларен карцином.

Отклонения в лабораторните изследвания при пациенти с HCC (проучване 3) и с RCC (проучване 1)

Повишена липаза и амилаза са докладвани много често. STCAE 3 или 4 степен повишени стойности на липазата са се появили при 11% и 9% от пациентите в групата със сорафениб, съответно, при проучване 1 (RCC) и проучване 3 (HCC), в сравнение със 7% и 9% от пациентите в групата на плацебо. Повишени стойности на амилазата STCAE 3 или 4 степен са се появили при 1% и 2% от пациентите в групата със сорафениб, съответно, при проучване 1 и проучване 3, в сравнение с 0% от пациентите във всяка плацебо група. Клиничният панкреатит е докладван при двама от 454 лекувани със сорафениб пациенти (STCAE 4 степен) при проучване 1, и при двама от 297



пациенти лекувани със сорафениб при проучване 3 (СТСАЕ 2 степен) и един от 451 (СТСАЕ 2 степен) в групата с плацебо в проучване 1.

Хипофосфатемията е много честа лабораторна находка, наблюдавана при 45% и 35% от лекуваните със сорафениб пациенти в сравнение с 12% и 11% от пациентите в групата на плацебо, съответно, при проучване 1 и проучване 3. Хипофосфатемия СТСАЕ 3 степен (1-2 mg/dl) при проучване 1 се е появила при 13% от пациентите, лекувани със сорафениб и 3% от пациентите в групата на плацебо, а при проучване 3 при 11% от пациентите лекувани със сорафениб и 2% от пациентите в плацебо групата. Няма случаи на хипофосфатемия СТСАЕ 4 степен (<1 mg/dl), съобщени в групата със сорафениб или групата с плацебо при проучване 1 и 1 случай в плацебо групата при проучване 3. Етиологията на хипофосфатемията, свързана със сорафениб не е известна.

При СТСАЕ 3 степен или 4 степен са наблюдавани отклонения в лабораторните показатели при 5% от пациентите, лекувани със сорафениб, включително лимфопения и неутропения.

Хипокалциемия е докладвана при 12% и 26,5% от пациентите, лекувани със сорафениб, сравнено с 7,5% и 14,8% при пациентите на плацебо, съответно в проучване 1 и проучване 3.

Мнозинството докладвани случаи на хипокалциемия са нисък клас (СТСАЕ 1 и 2 степен). СТСАЕ 3 степен хипокалциемия (6,0–7,0 mg/dL) се наблюдава при 1,1% и 1,8% от пациентите, лекувани със сорафениб, и при 0,2% и 1,1% от пациентите в групата на плацебо, а СТСАЕ 4 степен хипокалциемия (<6,0 mg/dL) се наблюдава при 1,1% и 0,4% от пациентите, лекувани със сорафениб, и при 0,5% и 0% от пациентите в групата на плацебо, съответно в проучване 1 и 3.

Етиологията на хипокалциемията, свързана със сорафениб, не е известна.

При проучвания 1 и 3 се наблюдава понижение на калия при съответно 5,4% и 9,5% от пациентите на лечение със сорафениб в сравнение с 0,7% и 5,9% от пациентите на плацебо. Повечето от съобщаваните случаи на хипокалиемия са с ниска степен (СТСАЕ 1 степен). При тези проучвания хипокалиемия СТСАЕ степен 3 се развива при 1,1% и 0,4% от пациентите на лечение със сорафениб и при 0,2% и 0,7% от пациентите в групата на плацебо. Няма съобщения за хипокалиемия СТСАЕ степен 4.

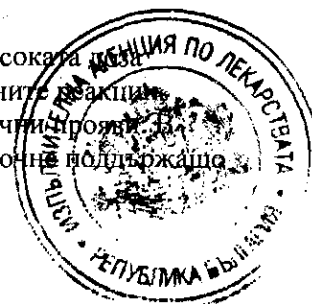
Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев“ № 8
1303 София
тел.: +359 2 8903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Няма специфично лечение при предозирането на сорафениб. Най-високата доза на сорафениб, проучвана клинично е 800 mg, два пъти дневно. Нежеланите реакции, наблюдавани при тази доза са били предимно диария и дерматологични прояви. В един случай на подозирано предозиране, сорафениб да се спре и да се започне поддържащо лечение, когато е необходимо.



5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеоплазмения средства, протеинкиназни инхибитори, АТС код: L01XE05.

Сорафениб е мултикиназен инхибитор, който проявява антипролиферативни и антиангиогенни свойства *in vitro* и *in vivo*.

Механизъм на действие и фармакодинамични ефекти

Сорафениб е мултикиназен инхибитор, който намалява пролиферацията на туморни клетки *in vitro*. Сорафениб инхибира туморния растеж на широк спектър човешки туморни присадки в мишки с отстранен тимус, придружени от редукция на туморната ангиогенеза. Сорафениб инхибира активността на таргетите, присъстващи в туморната клетка (CRAF, BRAF, V600E BRAF, c-KIT и FLT-3) и в туморните съдове (CRAF, VEGFR-2, VEGFR-3 и PDGFR-β). RAF-киназите са серин/треонинкинази, докато c-KIT, FLT-3, VEGFR-2, VEGFR-3 и PDGFR-β са рецептор тирозинкинази.

Клинична ефикасност

Клиничната безопасност и ефикасност на сорафениб е проучена при пациенти с хепатоцелуларен карцином (HCC), при пациенти с бъбречно-клетъчен карцином (RCC)

Хепатоцелуларен карцином

Проучване 3 (проучване 100554) е фаза III, международно, многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване при 602 пациенти с хепатоцелуларен карцином.

Демографските показатели и характеристиките на заболяването на изходно ниво са били сравними между групата на сорафениб и плацебо групата по отношение на ECOG статус (статус 0: 54% срещу 54%; статус 1: 38% срещу 39%; статус 2: 8% срещу 7%). TNM стадий (стадий I: <1% срещу <1%; стадий II: 10,4% срещу 8,3%; стадий III: 37,8% срещу 43,6%; стадий IV: 50,8% срещу 46,9%) и BCLC стадий (стадий B: 18,1% срещу 16,8%; стадий C: 81,6% срещу 83,2%; стадий D: <1% срещу 0%).

Проучването е спряно, след като планиран междинен анализ на OS е преминал предварително определената граница на ефикасност. Този анализ на OS показва статистически значимо предимство на сорафениб спрямо плацебо за OS (HR: 0,69, $p = 0,00058$, вж. таблица 3).

Има ограничени данни от това проучване при пациенти с чернодробно увреждане Child-Pugh B и е включен само един пациент с Child-Pugh C.



Таблица 3: Резултати за ефикасност от проучване 3 (проучване 100554) при хепатоцелуларен карцином

Параметър на ефикасност	Сорафениб (N=299)	Плацебо (N=303)	P-стойност	HR (95% CI)
Обща преживяемост (OS) [медиана, седмици (95% CI)]	46,3 (40,9; 57,9)	34,4 (29,4; 39,4)	0,00058*	0,69 (0,55; 0,87)
Време до прогресия (TTP) [медиана, седмици (95% CI)]**	24,0 (18,0; 30,0)	12,3 (11,7; 17,1)	0,000007	0,58 (0,45; 0,74)

CI = доверителен интервал, HR = коефициент на риск (сорафениб спрямо плацебо)

* статистически значимо като p-стойността е под предварително определената O'Brien Fleming гранична стойност от 0,0077

** независим радиологичен преглед

Проучване 4 (проучване 11849) е фаза III, международно, многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване, което оценява клиничната полза от сорафениб при 226 пациенти с хепатоцелуларен карцином. Проучването е проведено в Китай, Корея и Тайван и потвърждава резултатите от Проучване 3 по отношение на благоприятното съотношение полза-риск на сорафениб (HR (OS): 0,68, $p=0,01414$).

В предварително определените стратификационни фактори (ECOG статус, наличие или отсъствие на макроскопска съдова инвазия и/или разпространение на тумора извън черния дроб) на Проучване 3 и Проучване 4, HR представя значително по-добрите резултати на сорафениб спрямо плацебо. Експлоаторният анализ на подгрупата показва по-слабо изразен ефект от лечението при пациенти с отдалечени метастази в изходното ниво на заболяването.

Бъбречно-клетъчен карцином

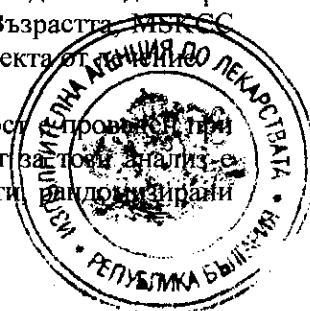
Безопасността и ефикасността на сорафениб при лечението на бъбречно-клетъчен карцином (RCC) в напреднал стадий е проучвана в следните две клинични проучвания:

Проучване 1 (проучване 11213) е фаза III многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване с 903 пациенти. Включени са само пациентите с ясен бъбречно клетъчен карцином и нисък и междинен риск MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center). Основните цели са цялостната преживяемост и преживяемост без прогресиране (PFS).

Приблизително половината от пациентите имат ECOG статус 0 и половината от пациентите са били в ниска MSKCC прогностична група.

PFS е оценен чрез слеп независим радиологичен преглед, като са използвани критерии RECIST. PFS анализ е проведен на 342 случая при 769 пациенти. Средният PFS е 167 дни при пациентите, рандомизирани към сорафениб, в сравнение до 84 дни при пациентите на плацебо (HR=0,44; 95% CI: 0,35–0,55; $p<0,000001$). Възрастта, MSKCC прогностична група, ECOG PS и първичната терапия не повлияват ефекта от

Междинен анализ (втори междинен анализ) за цялостна преживяемост (OS) е проведен при 367 смъртни случаи при 903 пациенти. Номиналната алфа стойност за този анализ е била 0,0094. Медианата на преживяемост е 19,3 месеца при пациенти, рандомизирани



към сорафениб, в сравнение с 15,9 месеца при пациентите на плацебо (HR=0,77; 95% CI: 0,63-0,95; $p<0,015$). По време на този анализ около 200 пациенти от плацебо групата са преминали към групата със сорафениб.

Проучване 2 е фаза II рандомизирано, с прекъсване проучване при пациенти с метастатични малигнени заболявания, включително RCC. Пациентите със стабилизирано заболяване и лечение с сорафениб са рандомизирани към плацебо или продължават лечението с сорафениб.

Преживяемостта без прогресиране на болестта при пациенти с RCC е била значително по-продължителна в групата на сорафениб (163 дни), отколкото в плацебо групата (41 дни) ($p=0,0001$, HR=0,29).

Удължаване на QT интервала

В клинично фармакологично изпитване са документирани измерванията на QT/QTc при 31 пациенти на изходно ниво (преди лечение) и след лечението. След един 28-дневен цикъл на лечение, в момента на максимална концентрация на сорафениб, QTcB е удължен с 4 ± 19 msec и QTcF с 9 ± 18 msec в сравнение с изходно ниво на плацебо лечение. По време на ЕКГ мониторинга нито един участник не показва QTcB или QTcF >500 msec след лечението (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията във всички подгрупи на педиатричната популация при бъбречен карцином и карцином на бъбречното легенче (с изключение на нефробластом, нефробластоматоза, светлоклетъчен сарком, мезобластен нефром, медуларен бъбречен карцином и рабдоиден тумор на бъбреците), и чернодробен карцином, и карцином на интрахепаталните жлъчни пътища (с изключение на хепатобластом) и диференциран карцином на щитовидната жлеза (вж. точка 4.2 за информация относно употребата в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция и разпределение

След приложение на сорафениб таблетки, средната относителна бионаличност е 38-49%, когато се сравнява с пероралния разтвор. Абсолютната бионаличност не е известна. След перорално приложение, сорафениб достига пикови плазмени концентрации приблизително до 3 часа. Когато се прилага след консумация на храна със богато съдържание на мазнини, абсорбцията на сорафениб е редуцирана с 30% в сравнение с приложението на гладно.

Стойностите на C_{max} и AUC се повишават непропорционално при дози по-високи от 400 mg два пъти дневно. Свързването на сорафениб с плазмените протеини е 99,5% *in vitro*.

Многократното приложение на сорафениб за 7 дни води до 2,5–7-кратно кумулиране в сравнение с приложение на еднократна доза. Стационарните плазмени концентрации на сорафениб се постигат до 7 дни, с пиково до минимално отношение на средните концентрации по-малко от 2.

Равновесните концентрации на сорафениб, приложен по 400 mg два пъти дневно, са оценени при пациенти с DTC, RCC и HCC. Най-висока средна концентрация се наблюдава при пациенти с DTC (приблизително два пъти по-висока от тази наблюдавана при пациенти с RCC и HCC), въпреки че при всички видове тумори



вариабилността е била висока. Причината за повишената концентрация при пациенти с DTC не е известна.

Биотрансформация и елиминиране

Елиминационният полуживот на сорафениб е приблизително 25-48 часа. Сорафениб се метаболизира предимно в черния дроб и е подложен на окислителен метаболизъм, медиран посредством цитохром CYP 3A4, както и глюкурониране, посредством UGT1A9. Конюгираните съединения на сорафениб могат да бъдат разцепени в стомашно-чревния тракт от активността на бактериална глюкуронидаза, позволяваща реабсорбцията на неконюгираното активно вещество. Доказано е, че едновременното прилагане на неомицин пречи на този процес, намалявайки средната бионаличност на сорафениб с 54%.

Сорафениб е приблизително 70-85% от циркулиращи вещества в плазмата при стационарно състояние. Идентифицирани са 8 метаболита на сорафениб, 5 от които се откриват в плазмата. Главният циркулиращ метаболит на сорафениб в плазмата, пиридин п-оксид, показва *in vitro* активност, подобна на тази на сорафениб. Този метаболит представлява приблизително 9-16% от циркулиращи вещества в стационарно състояние.

След перорално приложение на доза 100 mg разтвор сорафениб, 96% от дозата се възстановява в рамките на 14 дни, 77% от дозата се екскретира в изпражненията и 19% се екскретира в урината като глюкуронирани метаболити. Непромененият сорафениб, който представлява 51% от дозата, е установен в изпражненията и не се установява в урината, което показва, че билиарната екскреция на непромененото активно вещество може да допринесе за елиминирането на сорафениб.

Фармакокинетика при специални популации

Анализът на демографските данни показва, че няма връзка между фармакокинетиката и възрастта (до 65-годишна възраст), пола или телесното тегло.

Педиатрична популация

Не са проведени проучвания върху фармакокинетиката на сорафениб при педиатрични пациенти.

Раса

Няма клинично значими различия във фармакокинетиките при кавказка и азиатска популация.

Бъбречно увреждане

В 4 клинични проучвания фаза I, стационарната експозиция е подобна при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане в сравнение с експозицията при пациенти с нормална бъбречна функция. При клинично фармакологично проучване (еднократна доза от 400 mg сорафениб) не е наблюдавана връзка между експозицията на сорафениб и бъбречната функция при лица с нормална бъбречна функция, леко, умерено или тежко бъбречно увреждане. Няма данни за пациентите, които се нуждаят от диализа.



Чернодробно увреждане

При пациенти с хепатоцелуларен карцином (HCC) с Child-Pugh A или B (леко до умерено) чернодробно увреждане стойностите на експозицията са сравними и са в границите на експозициите, наблюдавани при пациенти без чернодробно увреждане. Фармакокинетиката (PK) на сорафениб при пациенти с Child-Pugh A или B без HCC е подобна на PK при здрави доброволци. Няма данни при пациенти с Child-Pugh C (тежко) чернодробно увреждане. Сорафениб се елиминира предимно чрез черния дроб и експозицията може да бъде повишена при тази група пациенти.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничният профил на безопасност на сорафениб е оценен при мишки, плъхове, кучета и зайци.

Проучванията за токсичност разкриват промени (дегенерационни и регенерационни) в различни органи при експозиция по-ниска от очакваната (въз основа на сравняване на AUC).

След многократно приложение при млади и подрастващи кучета са наблюдавани ефекти върху костите и зъбите при приложение на по-ниски дози. Промените се състоят във неправилно уплътняване на феморалната растежна плочка, хипоцелуларен костен мозък, непосредствено до увредената растежна плочка и увреждане на състава на дентина. Подобни ефекти не са наблюдавани при възрастни кучета.

Проведена е стандартна програма от проучвания върху генотоксичността и са получени положителни резултати, като повишаване на честотата на структурни хромозомни аберации при *in vitro* клетъчна линия от бозайник (яйчник от китайски хамстер) за кластогенност при присъствието на метаболитно активиране. Сорафениб не е генотоксичен в тест на Еймс или в *in vivo* микронуклеарен тест при мишки. Един междинен продукт от производствения процес, който присъства в крайната активна субстанция (< 0,15%), е бил положителен за мутагенност в *in vitro* бактериално клетъчно изследване (Ames test). Освен това, партидата сорафениб, изследвана със стандартен генотоксичен тест, включва 0,34% PAPE.

Не са проведени проучвания за карциногенност със сорафениб.

Не са проведени специфични проучвания със сорафениб при животни, за да се оцени ефекта върху фертилитета. Нежелан ефект върху мъжкия и женски фертилитет може да се очаква, тъй като при проучвания за хронична токсичност са установени промени в репродуктивните органи на животните от двата пола, при дозировка по-ниска от клиничната доза (въз основа на AUC). Типичните промени се състоят от симптоми на дегенерация и забавяне на развитието на тестисите, епидидима, простата и семенните каналчета на плъхове. Женските плъхове показват централна некроза на корпус лутеум и спиране на развитието на фоликулите на яйчниците. Кучетата показват тубуларна дегенерация на тестисите и олигоспермия.

Сорафениб е ембриотоксичен и тератогенен, когато се прилага на плъхове и зайци с експозиция на дози, по-ниски от клиничните. Наблюдаваните ефекти включват намаляване телесното тегло на майката и плода, повишена честота на резорбция на зародиша и повишен брой на външни и органни малформации.



Оценка на риска за околната среда ERA

Проучванията за оценка на риска за околната среда показват, че sorafenib tosilate има потенциал да бъде устойчив, биоакмулиращ и токсичен за околната среда.

Информация относно оценка на риска за околната среда е налична в EPAR на този лекарствен продукт (вж. точка 6.6).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

Хипромелоза

Микрокристална целулоза

Кроскармелоза натрий

Натриев лаурилсулфат

Талк

Силициев диоксид, колоиден безводен

Магниеви стеарат

Таблетна обвивка:

Хипромелоза

Титанов диоксид (E 171)

Макрогол

Железен оксид червен (E 172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

2 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 25°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Сорафекон 200 mg филмирани таблетки е опакован по 112 таблетки в Al/Al блистери.

14 таблетки са опаковани в Al/Al блистер. 8 блистера са поставени в картонена кутия, с листовка за пациента.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.



7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ФАРМАКОНС АД
бул. „Пейо К. Яворов“ №44, ет.1
София 1164
България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Регистрационен № 20210305

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА
РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

14 октомври 2021

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

03/2022

